

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флуороурацил Акорд 50 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор
Fluorouracil Accord 50 mg/ml solution for injection or infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта: Приложение 1	
Към Рег. №	20130261
Разрешение №	68224
BG/MA/MP -	21-03-2025
Освободител №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 50 mg флуороурацил (под формата на натриева сол, образувана *in situ*).
Всеки флакон от 5 ml съдържа 250 mg флуороурацил (*fluorouracil*).
Всеки флакон от 10 ml съдържа 500 mg флуороурацил (*fluorouracil*).
Всеки флакон от 20 ml съдържа 1000 mg флуороурацил (*fluorouracil*).
Всеки флакон от 50 ml съдържа 2500 mg флуороурацил (*fluorouracil*).
Всеки флакон от 100 ml съдържа 5000 mg флуороурацил (*fluorouracil*).

Помощни вещества с известно действие:
8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен до жълтеникав разтвор с pH в интервала от 8,6 до 9,4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Флуороурацил е показан при възрастни.

Флуороурацил е показан за лечението на следните злокачествени тумори и заболявания:

- лечение на метастатичен колоректален карцином;
- адювантно лечение на рак на колона и ректума;
- лечение на авансирал рак на стомаха;
- лечение на авансирал рак на панкреаса;
- лечение на авансирал рак на хранопровода;
- лечение на авансирал или метастатичен рак на гърдата;
- като адювантна терапия при пациенти с операбилен първичен инвазивен рак на гърдата;
- лечение на иноперабилен локално авансирал сквамозноклетъчен карцином на главата или шията при нелекувани пациенти;
- лечение на локално рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата или шията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

5-флуороурацил трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран лекар с значителен опит в цитотоксичното лечение.

Пациентите трябва да бъдат внимателно и често наблюдавани по време на лечението. Рискът и ползите за всеки отделен пациент трябва да бъдат внимателно разгледани преди всяко лечение.



Начин на приложение

5-флуороурацил може да бъде прилаган чрез интравенозна инжекция като болус, инфузия или продължителна инфузия, провеждана в рамките на няколко дни.

Следващите насоки са общи. Моля да се отнесете към националните или международни ръководства за допълнителни (осъвременени) препоръки.

За предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт, и указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6

Интравенозно приложение:

Дозата на 5-флуороурацил и схемата на лечение зависят от избрания терапевтичен режим, показанията, общото състояние и предходното лечение на пациента. Терапевтичните режими варират в зависимост от комбинацията на 5-флуороурацил с други цитотоксични продукти или от дозата на съпътстващо приложената фолинова киселина.

Броят на циклите на лечение трябва да бъде определен от лекуващия лекар в зависимост от националните протоколи и ръководства, като се вземат предвид успеха от лечението и индивидуалната поносимост на пациентите.

Първоначалното лечение трябва да бъде проведено в болнично заведение.

Препоръчва се намаляване на дозата на пациентите при следните предпоставки:

1. Кахексия
2. Обща хирургична интервенция в предшестващите 30 дни
3. Потисната функция на костния мозък
4. Нарушена чернодробна или бъбречна функция

Възрастните пациенти и тези в старческа възраст, приемащи 5-флуороурацил, трябва да бъдат проследявани преди всяка доза за хематологична (брой на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити), гастроинтестинална (стоматити, диария, кървене от гастроинтестиналния тракт) и неврологична токсичност, и при необходимост, дозата на 5-флуороурацил трябва да бъде намалена или прекратена.

Необходимостта от корекция на дозата или прекратяване на лечението с лекарствения продукт зависи от появата на нежелани реакции. Проявите на хематологична токсичност като намален брой на левкоцитите ($\leq 3500/\text{mm}^3$) и/или на тромбоцитите ($\leq 100000/\text{mm}^3$) могат да изискват прекъсване на лечението. Решението за продължаване на лечението трябва да бъде взето от лекуващия лекар въз основа на клиничната картина.

Колоректален карцином

5-флуороурацил се прилага за лечение на карцином на колона и ректума в няколко различни терапевтични схеми. 5-флуороурацил предимно се използва успоредно с фолинова киселина. Обичайно използваните терапевтични схеми включват също комбинация на 5-флуороурацил и фолинова киселина с други химиотерапевтици, като иринотекан (FOLFIRI и FLIRI), оксалиплатин (FOLFOX) или иринотекан и оксалиплатин заедно (FOLFIRINOX).

Обичайно прилаганият дозов диапазон на 5-флуороурацил варира между 200-600mg/m² телесна повърхност. Дозата варира също в зависимост от приложението като интравенозен болус или продължителна интравенозна инфузия.

Режимите на дозиране варират също в зависимост от химиотерапевтичната схема. Дозата на 5-флуороурацил може да бъде повтаряна седмично, два пъти седмично или месечно.



Броят на циклите варира в зависимост от използваните терапевтичните схеми, а също така и от клиничното решение базирано на успеха от лечението и поносимостта.

Рак на гърдата

5-флуороурацил обикновено се използва в химиотерапевтични схеми в комбинация с циклофосфамид или метотрексат (CMF), или епирубицин, циклофосфамид (FEC), или метотрексат и левковорин (MFL). Обичайният дозов диапазон е 500-600 mg/m² телесна повърхност, като интравенозен болус, повторен в всеки 3-4 седмици при необходимост. При адювантно лечение на първичен инвазивен рак на гърдата, продължителността на лечението обикновено продължава 6 цикъла.

Рак на стомаха и гастроезофагеалната връзка

Понастоящем се препоръчва периперативната терапия в схема ECF (епирубицин, цисплатин, 5-флуороурацил). Препоръчителната доза 5-флуороурацил е 200 mg/m² телесно тегло на ден, приложена като продължителна венозна инфузия в продължение на 3 седмици. Препоръчват се 6 цикъла, но броят им зависи от успеха на лечението и поносимостта на пациента към лекарствения продукт.

Рак на хранопровода

5-флуороурацил обикновено се използва в комбинация с цисплатин, или цисплатин и епирубицин, или епирубицин и оксалиплатин. Дозата варира между 200-1000 mg/m² телесна повърхност на ден, като продължителна венозна инфузия в продължение на няколко дни, циклично повтаряща се в зависимост от схемата на лечение.

За карциноми, засягащи долната част на хранопровода, обикновено се препоръчва периперативна химиотерапия в схема ECF (епирубицин, цисплатин, 5-флуороурацил). Препоръчителната доза 5-флуороурацил е 200 mg/m² телесно тегло на ден, приложена като продължителна венозна инфузия в продължение на 3 седмици и повтаряща се циклично. За приложението на 5-флуороурацил/цисплатин в комбинация с радиотерапия, моля отнесете се към литературни данни.

Рак на панкреаса

5-флуороурацил за предпочитане се използва в комбинация с фолинова киселина или гемцитабин. Дозата варира между 200-500 mg/m² телесна повърхност на ден като интравенозна болус инжекция или интравенозна инфузия, в зависимост от схемата, и се повтаря циклично.

Рак на главата и шията

5-флуороурацил за предпочитане се използва в комбинация с цисплатин и карбоплатин. Дозата варира между 600-1200 mg/m² телесна повърхност на ден като продължителна интравенозна инфузия в продължение на няколко дни и се повтаря циклично в зависимост от схемата.

За приложението на 5-флуороурацил/цисплатин или карбоплатин в комбинация с радиотерапия, моля отнесете се към литературни данни.

Специални популации

Бъбречно или чернодробно увреждане

Препоръчва се повишено внимание като може да се наложи дозата да бъде намалена при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на флуороурацил при деца поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност.

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст, но при определянето



и трябва да се вземат предвид всички придружаващи заболявания.

4.3 Противопоказания

Флуороурацил е противопоказан при пациенти, които:

- Имат доказана свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6л1.
- Страдат от инфекции, които са потенциално сериозни (напр. херпес зостер, варицела).
- Са тежко изтощени.
- Страдат от потискане на костния мозък след лъчетерапия или лечение с други антинеопластични средства.
- Се лекуват от незлокачествено заболяване.
- Имат тежка степен на чернодробно увреждане.
- Лекуват се с бривудин, соривудин или техни химично подобни аналози. , които са мощни инхибитори на 5-FU-метаболизиращия ензим дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вижте точка 4.5). Флуороурацил не трябва да се приема в рамките на 4 седмици от лечението с бривудин, соривудин или техните химично подобни аналози.
- Флуороурацил (5-FU) не трябва да се прилага при пациенти, хомозиготни по отношение на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD).
- Са жени, които кърмят (вижте точка 4.6).
- Имат доказан пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчително е флуороурацил да се прилага само от или под стриктния контрол на квалифициран лекар, който е запознат с употребата на мощни антиметаболити и разполага с апаратура за редовно проследяване на клиничните, биохимични и хематологични ефекти по време на и след приложението.

При първоначалното лечение всички пациенти трябва да бъдат приети в болница.

Хематологични ефекти

Флуороурацил може да предизвика миелосупресия (включително, но не само, левкопения, гранулоцитопения, панцитопения и тромбоцитопения).

Адекватното лечение с флуороурацил обикновено е последвано от левкопения като най-ниският брой бели кръвни клетки (WBC) често се наблюдава между 7-мия и 14-тия ден от първия курс, но понякога се наблюдава забавяне до 20 дни. Броят обикновено се нормализира до 30-тия ден. Препоръчва се ежедневно проследяване на броя на тромбоцитите и броя на белите кръвни клетки, като лечението трябва да бъде прекратено, ако броят на тромбоцитите падне под 100 000 на mm^3 или броят на белите кръвни клетки падне под 3 500 на mm^3 . Ако общият брой е по-малко от 2 000 на mm^3 и особено ако има гранулоцитопения, се препоръчва изолиране на пациента в болница и предприемане на съответни мерки, с цел предотвратяване на системната инфекция.

Клиничните последици от тежката миелосупресия включват инфекции. Тези инфекции може да са леки, но могат да бъдат тежки и понякога фатални.

Гастро-интестинални ефекти

Лечението трябва да бъде спряно при първите признаци на язви в устата или ако има данни за стомашно-чревни странични ефекти като стоматит, диария, кървене от стомашно-чревния тракт или кръвоизлив, на което и да е място. Съотношението между ефективната и токсичната доза е малко и терапевтичен отговор е малко вероятен без наличие на известна токсичност. Особено внимание трябва да се обърне върху избора на пациенти и коригирането на съответната доза. В случай на остра токсичност лечението трябва да бъде спряно.



Особено рискови пациенти

Флуороурацил трябва да се използва с изключително внимание при пациенти, които преди това са получили високи дози облъчване на таза или алкилиращи агенти, както и при тези, които имат широко разпространено засягане на костния мозък от метастатични тумори. Лечението с флуороурацил може да потенцира некрозата, причинена от радиация.

Пациентите, приемащи фенитоин едновременно с флуороурацил, трябва да се подлагат на редовни изследвания, поради вероятността за повишено плазмено ниво на фенитоин (вж. точка 4.5).

Трябва да се обърне особено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти, тъй като тези пациенти може да са изложени на повишен риск от тежка токсичност.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Флуороурацил трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с намалена бъбречна или чернодробна функция, или жълтеница.

Кардиотоксичност

Терапията с флуоропиримидин се свързва с кардиотоксичност, която включва миокарден инфаркт, стенокардия, аритмии, миокардит, кардиогенен шок, внезапна смърт, стрес-индуцирана кардиомиопатия (синдром на Такоубо) и електрокардиографски промени (включително много редки случаи на удължаване на QT интервала). Тези нежелани събития са по-чести при пациенти, които получават непрекъсната инфузия 5-флуороурацил, отколкото при болус инжекция. Предишна анамнеза за исхемична болест на сърцето може да бъде рисков фактор за някои сърдечни нежелани реакции. Поради това е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти с болка в гърдите по време на курсове на лечение или пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване. Сърдечната функция трябва да се проследява редовно по време на лечението с флуороурацил. В случай на тежка кардиотоксичност, лечението трябва да се преустанови.

Имуносупресивни ефекти

Ваксинирането с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, получаващи 5-флуороурацил, поради възможността от сериозни или фатални инфекции. Трябва да се избягва контакт с хора, които наскоро е била приложена ваксина срещу полиомиелит. Могат да се прилагат убити или инактивирани ваксини; въпреки това, отговорът към такива ваксини може да бъде намален.

Синдром ръка-крак

Прилагането на флуороурацил се свързва с появата на синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, известен също като синдром ръка-крак. Продължителната инфузия на флуороурацил може да увеличи честотата и тежестта на палмарно-плантарната еритродизестезия. Прекъсването на терапията е последвано от постепенно отзвучаване за 5 до 7 дни.

Енцефалопатия

От постмаркетингови източници са съобщени случаи на енцефалопатии (включително хиперамонемична енцефалопатия, левкоенцефалопатия, синдром на задна обратима енцефалопатия [posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES], енцефалопатия на Wernicke), свързани с лечение с 5-флуороурацил. Признаците или симптомите на енцефалопатия са променен психичен статус, обърканост, дезориентация, кома или атаксия. Ако пациентът развие някой от тези симптоми, лечението трябва да се прекъсне и незабавно да се изследват нивата на серумния амоняк и витамин B1. В случай на повишени серумни нива на амоняк или дефицит на витамин B1, започнете подходяща терапия. Хиперамонемичната енцефалопатия често се появява заедно с лактатна ацидоза.

Необходимо е повишено внимание при прилагане на флуороурацил при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане. Пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция може



да имат повишен риск от хиперамонемия и хиперамонемична енцефалопатия.

Тумор лизис синдром

Случаи на тумор лизис синдром, свързани с лечението с флуороурацил, са съобщени от източници при постмаркетингова употреба. Пациентите с повишен риск от тумор лизис синдром (напр. с бъбречно увреждане, хиперурикемия, голям туморен товар, бърза прогресия) следва внимателно да се проследяват. Следва да се обмислят превантивни мерки (напр. хидратация, корекция на нивата на пикочна киселина).

Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD):

Активността на DPD е скоростоопределяща за катаболизма на 5-флуороурацил (вж. точка 5.2). Поради това пациентите с дефицит на DPD са с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидините, включително, например, стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност.

Токсичността, свързана с дефицит на DPD, обикновено възниква по време на първия цикъл на лечение или след повишаване на дозата.

Пълен дефицит на DPD

Пълният дефицит на DPD се среща рядко (при 0,01-0,5% от популацията на бялата раса). Пациентите с пълен дефицит на DPD са с висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с Флуороурацил Акорд (вж. точка 4.3).

Частичен дефицит на DPD

Изчислено е, че частичният дефицит на DPD засяга 3-9% от популацията на бялата раса. Пациентите с частичен дефицит на DPD са с повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се има предвид използването на намалена начална доза за ограничаване на тази токсичност. Дефицитът на DPD трябва да се разглежда като показател, който трябва да се има предвид във връзка с други рутинни мерки при намаляване на дозата. Първоначалното намаляване на дозата може да повлияе на ефикасността на лечението. При липса на сериозна токсичност следващите дози може да се повишат при внимателно наблюдение.

Изследване за дефицит на DPD

Препоръчва се изследване на фенотипа и/или генотипа преди започване на лечение с Флуороурацил Акорд, въпреки несигурността по отношение на оптималните методологии на изследване преди лечението. Трябва да се вземат предвид приложимите клинични ръководства.

Нарушената бъбречна функция може да доведе до повишени нива на урацил в кръвта, което води до повишен риск от грешна диагноза при пациенти с дефицит на DPD с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане.

Генотипна характеристика на дефицит на DPD

При изследване преди лечението за откриване на редки мутации на гена DPYD може да се установят пациенти с дефицит на DPD.

Четири варианта на DPYD с.1905+1G>A [известен също като DPYD*2A], с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3 може да са причина за пълна липса или намаление на ензимната активност на DPD. Други редки варианти може също да са свързани с повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност.

Известно е, че някои хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена DPYD (напр. комбинации на четирите варианта с най-малко един алел на с.1905+1G>A или с.1679T>G) предизвикват пълна или почти пълна липса на ензимна активност на DPD. Пациентите с определени хетерозиготни варианти на DPYD (включително варианти с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) имат повишен риск от по-тежка токсичност, при лечение с флуоропиримидини.



Честотата на наличие на хетерозиготен генотип с.1905+1G>A в гена DPYD при пациенти от бялата раса е около 1%, 1,1% за с.2846A>T, 2,6-6,3% за вариантите с.1236G>A/НарВ3 и от 0,07 до 0,1% за с.1679T>G.

Данните за честотата на четирите варианта на DPYD в други популации, различни от бялата раса, са ограничени. Понастоящем се счита, че четирите варианта на DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) практически отсъстват в популации от африкански (афро-американски) или азиатски произход.

Фенотипна характеристика на дефицит на DPD

За фенотипно характеризиране на дефицита на DPD се препоръчва преди лечението да се измерят нивата на ендогенния субстрат на DPD урацил (U) в плазмата.

Повишените концентрации на урацил преди лечението са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки наличието на известна несигурност по отношение на праговите стойности на урацил, определящи пълен и частичен дефицит на DPD, ниво на урацил в кръвта ≥ 16 ng/ml и < 150 ng/ml трябва да се счита показателно за частичен дефицит на DPD, което е свързано с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини. Ниво на урацил в кръвта ≥ 150 ng/ml трябва да се счита показателно за пълен дефицит на DPD и е свързано с риск от животозастрашаваща или летална токсичност, свързана с флуоропиримидини.

Нивата на урацил в кръвта трябва да се тълкуват с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. „Изследване за дефицит на DPD“ по-горе).

Терапевтично лекарствено мониториране (ТЛМ) на 5-флуороурацил

ТЛМ на 5-флуороурацил може да подобри клиничните резултати при пациенти, получаващи непрекъснати инфузии 5-флуороурацил, като намали токсичността и подобри ефикасността. AUC трябва да е между 20 и 30 mg x h/l.

Реакции на фоточувствителност

Някои пациенти могат да получат реакции на фоточувствителност след приложение на флуороурацил, препоръчва се пациентите да бъдат предупредени да избягват продължително излагане на слънчева светлина (вж. точка 4.8).

Комбинация на 5-флуороурацил и фолинова киселина

Профилът на токсичност на 5-флуороурацил може да бъде засилен или изменен от фолиновата киселина. Най-честите прояви са левкопения, мукозит, стоматит и /или диария, които могат да бъдат дозолимитиращи. Когато 5-флуороурацил и фолинова киселина се прилагат в комбинация, дозата на флуороурацил трябва да бъде намалена в по-голяма степен в случаите на токсичност, в сравнение със самостоятелната употреба на флуороурацил. Проявите на токсичност, наблюдавани при пациенти, лекувани с комбинацията, са качествено подобни на тези, наблюдавани при пациенти, лекувани с флуороурацил самостоятелно.

Прояви на гастроинтестинална токсичност се наблюдават по-често и могат да бъдат по-тежки или дори животозастрашаващи (особено стоматит и диария). При тежките случаи, лечението с 5-флуороурацил и фолинова киселина трябва да бъде прекратено, и да се започне поддържаща интравенозна терапия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да се консултират с лекуващия си лекар ако се появят стоматити (леко до умерено разязвяване) и /или диария (воднисти изпражнения или повишен мотилитет на червата) два пъти дневно.

Натрий

Флуороурацил инжекция ВР съдържа 7,78 mmol (178,2 mg) натрий при максимална дневна доза (600 mg/m²). Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бривудин и соривудин



Бривудин, соривудин или техните химически свързани аналози необратимо инхибират DPD, което води до значително повишаване на експозицията на флуороурацил. Това може да доведе до повишена токсичност, свързана с флуоропиримидин, с потенциално фатален изход. Поради това може да се използва или друга противовирусна терапия, или трябва да има интервал от поне 4 седмици между приложението на бривудин, соривудин или аналозите, и началото на лечението с флуороурацил (вж. точка 4.3). В случай на случайно прилагане на нуклеозидни аналози, които инхибират активността на DPD при пациенти, лекувани с флуороурацил, трябва да се вземат ефективни мерки за намаляване на токсичността на флуороурацил. Препоръчва се незабавна хоспитализация.

Цитотоксични агенти

Има съобщения за различни средства, които по биохимичен път променят противотуморната ефикасност или токсичност на флуороурацил. Най-често тези лекарства включват метотрексат, метронидазол, левковорин интерферон алфа и алопуринол.

Калциев фолинат (фолинова киселина)

Фолиновата киселина подобрява свързването на флуороурацил с тимидилат синтазата. Както ефикасността, така и токсичността на 5-флуороурацил могат да бъдат повишени когато 5-флуороурацил се използва в комбинация с фолинова киселина. Нежеланите реакции може да бъдат по-силно изявиени и може да се появи остра диария. Животозастрашаващи диарии са били наблюдавани при приложение на 600 mg/m² флуороурацил (i.v. болус веднъж седмично) в комбинация с фолинова киселина.

В комбинация с други миелосупресори е необходима корекция на дозата. Съпътстващата или предишна лъчетерапия може да наложи намаляване на дозата. Кардиотоксичността на антрациклините може да бъде повишена.

Трябва да се избягва приложението на флуороурацил в комбинация с клозапин поради повишен риск от агранулоцитоза.

Съобщава се за повишена честота на мозъчни инсулти при пациенти с орофарингеален рак, лекувани с 5-флуороурацил и цисплатин.

Фенитоин

Нивото на фенитоин трябва да се проследява редовно при пациенти, приемащи флуороурацил и може да се наложи намаляване на дозата на фенитоин. Съобщава се за токсичност, свързана с повишени плазмени концентрации на фенитоин при едновременна употреба на фенитоин с флуороурацил или негови аналози. Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия с фенитоин, но се предполага, че механизмът на взаимодействие е инхибиране на изоензима CYP2C9 или CYP2C19 от флуороурацил (вж. точка 4.4).

Варфарин

Изразено повишение на протромбиновото време и повишено международно нормализирано съотношение (INR) е отчетено при някои пациенти, стабилизирани с помощта на терапия с варфарин след започване на режима на лечение с флуороурацил. Адекватният антикоагулантен отговор към варфарин и друга терапия с кумаринови производни трябва да се проследява редовно при пациенти, приемащи флуороурацил.

Циметидин, метронидазол и интерферон могат да повишат плазмените нива на 5-флуороурацил и следователно да повишат неговата токсичност.

При пациенти, които едновременно получават фенитоин и 5-флуороурацил, се съобщава за увеличаване на плазмената концентрация на фенитоин в резултат на симптоми на токсичност на фенитоин.

Флуороурацил засилва действието на други цитостатични лекарства и на радиотерапията (вижте точка 4.2).



При пациенти, приемащи циклофосфамид, метотрексат и 5-флуороурацил, добавянето към терапията на тиазидни диуретици има за резултат по-изразено понижаване на броя на гранулоцитите, в сравнение с пациенти, които не приемат тиазиди.

При пациенти, приемащи 5-флуороурацил в комбинация с левамизол често е била наблюдавана хепатотоксичност (повишение на алкалните фосфатази, трансаминази или билирубин).

Съобщава се, че комбинираната терапия с циклофосфамид, метотрексат, 5-флуороурацил и тамоксифен при пациенти с рак на гърдата повишава риска от тромбоемболични събития.

Тежък, потенциално животозастрашаващ мукозит може да се появи след съвместно приложение на винорелбин и 5-флуороурацил/фолинова киселина.

Ваксинирането с живи ваксини трябва да се избягва при имунокомпрометирани пациенти.

4.6 Фертилитет, бременност, и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване и да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение с флуороурацил и до 6 месеца след това. Ако лекарството се използва по време на бременност или ако пациентката забременее докато приема лекарството, тя трябва да бъде напълно информирана за потенциалните рискове за плода и се препоръчва генетична консултация, ако е подходяща и достъпна.

Бременност

Флуороурацил може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени, но се съобщава за дефекти на плода и спонтанни аборти. Въз основа на тератогенните ефекти, открити при проучвания върху животни, флуороурацил може да се счита за агент, който може да причини малформации на плода (вж. точка 5.3). Флуороурацил трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Съобщава се за успешни бременности при пациенти, които са получили химиотерапия през втория и третия триместър.

Кърмене

Тъй като не е известно дали флуороурацил преминава в кърмата, кърменето трябва да се преустанови, ако майката се лекува с флуороурацил (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефектите на флуороурацил върху половите жлези и репродуктивната способност при хора не са напълно известни. Проучванията при животни обаче показват нарушен мъжки и женски фертилитет (вж. точка 5.3). Също така, лекарства, които инхибират синтеза на ДНК, РНК и протеин (като флуороурацил), вероятно пречат на гаметогенезата.

Мъжете, лекувани с флуороурацил се съветват да не стават бащи по време на и до 3 месеца след спиране на лечението. Преди лечението трябва да се направи консултация за съхраняване на фертилитета, както при пациенти от мъжки, така и от женски пол, поради възможността от необратимо безплодие в резултат от лечението с флуороурацил.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Флуороурацил може да предизвика нежелани реакции като гадене и повръщане. Може да доведе до нежелани събития за нервната система и настъпване на зрителни промени, които биха могли да попречат на способността за шофиране или използване на тежки машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с флуороурацил инжекционен разтвор са наблюдавани и съобщавани нежелани реакции със следните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($\geq 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Миелосупресия, Неутропения, Тромбоцитопения, Левкопения, Агранулоцитоза, Анемия, Панцитопения
Чести	Фебрилна неутропения
С неизвестна честота	Гранулоцитопения
Нарушения на имунната система	
Много чести	Бронхоспазъм, Имуносупресия
Редки	Свръхчувствителност, Анафилактични реакции, Анафилактичен шок
Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции, Фарингит
Чести	Сепсис
С неизвестна честота	Септичен шок, Неутропеничен сепсис, Пневмония, Инфекция на пикочните пътища, Целулитис
Изследвания	
Чести	Промени в електрокардиограмата
Ендокринни нарушения	
Редки	Повишение на тироксина, Повишение на трийодтиронина
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хиперурикемия
Нечести	Дехидратация
С неизвестна честота	Понижен апетит, Лактатна ацидоза, Тумор лизис синдром, Хипертриглицеридемия, Дефицит на витамин В1
Психични нарушения	
Нечести	Еуфорично настроение
Редки	Обърканост
Много редки	Дезориентация
Нарушения на нервната система	
Нечести	Нистагъм, Главоболие, Световъртеж, Симптоми на болест на Паркинсон, Пирамидни признаци, Еуфория, Сънливост
Много редки	Левкоенцефалопатия, Церебеларен синдром, Дизартрия, Миастения, Афазия, Конвулсии, Кома
С неизвестна честота	Периферна невропатия, Епилепсия, Хиперамонемична енцефалопатия, Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES), Енцефалопатия на Wernicke
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки	Бъбречна недостатъчност



Нарушения на окото	
Нечести	Засилено сълзене, Замъглено зрение, Нарушено движение на очите, Неврит на очния нерв, Диплопия, Намаляване на зрителната острота, Фотофобия, Конюнктивит, Блефарит, Ектропия, Дакриостеноза
Сърдечни нарушения	
Много чести	Признаци на миокардна исхемия, видими на ЕКГ
Чести	Инфаркт на миокарда, Ангина пекторис
Нечести	Аритмия, Миокардна исхемия, Миокардит, Сърдечна недостатъчност, Конгестивна Кардиомиопатия, Сърдечен шок
Много редки	Сърдечен арест, Внезапна сърдечна смърт
С неизвестна честота	Интракардиална тромбоза, Перикардит, Стрессова кардиомиопатия (синдром на Такоцубо)
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония
Редки	Церебрална исхемия, Интестинална исхемия, Периферна исхемия, Синдром на Рейно, Тромбоемболизъм, Тромбофлебит
С неизвестна честота	Кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Възпаление на мукозата, Стоматит, Езофагит, Проктит, Анорексия, Диария, Гадене, Повръщане
Нечести	Гастроинтестинална язва, Гастроинтестинален кръвоизлив, Ексфолиация на гастроинтестиналната лигавица
С неизвестна честота	Мелена, Интестинална пневматоза, Ентероколит, Колит (включително некротизиращ колит)
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Хепатоцелуларно увреждане
Много редки	Чернодробна некроза, Билиарна склероза, Холецистит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Алоpecia, Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (синдром ръка-крак)
Нечести	Дерматит Кожна сухота Кожна ерозия с фисури Еритема Макулопапулозен обрив, придружен със сърбеж Екзантема Уртикария Фоточувствителност Хиперпигментация на кожата Хиперпигментация или депигментация в близост до вените Пигментация на ноктите Дистрофия на ноктите Нарушение на нокътното легло Паронихия Онихолиза
С неизвестна честота	Кожен лупус еритематозус
Нарушения на възпроизводителната система	
Нечести	Азооспермия, Нарушение на овулацията
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	



Много чести	Забавено зарастване на рани, Епистаксис, Неразположение, Астения, Отпадналост
С неизвестна честота	Пирексия, Болка в гърдите, Промяна в цвета на кожата на мястото на инжектиране, Локална реакция, причинена от екстравазация (болка, подуване, еритем)

Описание на избрани нежелани реакции

Миелосупресия

Наблюдаваното начало на миелосупресия варира между 7-10 ден, надир между 9-14 ден, а възстановяването настъпва между 21-28 ден.

Сърдечни нарушения

Кардиотоксичните нежелани реакции се появяват предимно по време на или в рамките на часове след първия цикъл на лечение.

Съществува повишен риск от кардиотоксичност при пациенти с предшестваща коронарна болест на сърцето или кардиомиопатия (вж. точка 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Съобщавани са фатални случаи на чернодробна некроза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Високи дози или продължително лечение с флуороурацил може да доведе до животозастрашаващи симптоми на интоксикация като: гадене, повръщане, диария, стомашно-чревни язви и кървене, потискане на костния мозък (включително тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза).

Лечението се състои в спиране на лекарството и поддържащи мерки (вижте точка 4.4).

Пациенти, които са били изложени на предозиране на флуороурацил трябва да се следят хематологично в продължение на най-малко четири седмици. Ако се появят аномалии, трябва да се използва подходяща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; Антиметаболити, цитостатични аналози

АТС код: L01BC02.

Механизъм на действие

Флуороурацил е аналог на урацил, компонент на рибонуклеиновата киселина. Смята се,



лекарството, че действа като антиметаболит. След вътреклетъчно превръщане в активния дезоксинуклеотид, то се намесва в синтеза на ДНК като блокира превръщането на дезоксиуридиловата киселина до тимидилова киселина с помощта на клетъчния ензим тимидилат-синтетаза. Флуороурацил може също да се инкорпорира в РНК и по този начин да интерферира с РНК синтеза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След бързо интравенозно приложение (10 - 15 mg/kg) пиковите плазмени нива (24 - 125 microg/ml) се достигат в рамките на няколко минути.

Разпределение

След интравенозно приложение, флуороурацил се разпределя във водната среда на организма и изчезва от кръвта в рамките на 3 часа. Предимно се поема от активно делящите се тъкани и тумори след превръщането му в нуклеотид. Флуороурацил лесно навлиза в гръбначно-мозъчната течност (C.S.F.) и мозъчната тъкан.

Биотрансформация

5-флуороурацил се катаболизира чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) до значително по-слабо токсичния дихидро-5-флуороурацил (FUH2). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая, бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицитът на DPD може да доведе до повишена токсичност на 5-флуороурацил (вж. точка 4.3 и 4.4). Основната част от флуороурацил се метаболизира бързо в черния дроб до фармакологично неактивни метаболити.

Елиминиране

След интравенозно приложение, плазменият елиминационен полуживот е средно около 16 минути и е дозозависим. След прилагане на еднократна интравенозна доза на флуороурацил, приблизително 15% от дозата се екскретира непроменена в урината в рамките на 6 часа, като повече от 90% от това количество се отделя през първия час. Останалата част се метаболизира предимно в черния дроб посредством обичайните за урацил телесни механизми.

Специални популации

При пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, биотрансформацията и/или елиминирането на флуороурацил е намалено, което може да наложи намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежелани реакции на флуороурацил са съобщавани при проучвания с многократни дози при плъхове, котки и кучета. Основните таргетни органи на токсичност при плъхове са стомашно-чревният тракт, хемолимфопоетичната система, черният дроб, бъбреците и тестисите. Наблюдавана е кардиотоксичност при плъхове и невротоксичност при котки и кучета.

Флуороурацил е генотоксичен в повечето от проведените *in vitro* или *in vivo* проучвания.

Неклиничните данни са неубедителни по отношение на канцерогенността. Въпреки това рискът от канцерогенност не може да бъде напълно изключен.

Резултатите от проучванията за токсичност при многократни дози показват, че флуороурацил има потенциал да повлияе на репродуктивната функция и фертилитета при мъжки плъхове. Флуороурацил е токсичен за мъжките репродуктивни органи, причинявайки промени в хромозомната организация на сперматогониите, инхибиране на сперматогониалната



диференциация и преходно безплодие при мъжки плъхове. Приложение на ≥ 25 mg/kg (0,33 x дозата при човек от 12 mg/kg, базирана на телесната повърхност) седмично в продължение на 3 седмици при женски плъхове, е довело до намален фертилитет при женските, предимплантационна загуба и повишени хромозомни аномалии в ембрионите.

Флуороурацил е фетотоксичен и тератогенен при мишки, плъхове и хамстери. Въз основа на тератогенните ефекти, открити при проучвания върху животни (при които използваните дози са били 1 до 3 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза за хора), флуороурацил може да се счита за агент, който може да причини малформации на плода. Феталните малформации включват цепнато небце, скелетни дефекти и деформирани придатъци и опашки. Потенциалните ефекти на флуороурацил върху пери- и постнаталното развитие не са проучвани при животни. При плъхове обаче е установено, че флуороурацил преминава плацентарната бариера и причинява смъртност на плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Флуороурацил е несъвместим с фолинова киселина, карбоплатин, цисплатин, цитарабин, диазепам, доксорубин, дроперидол, филграстим, галиев нитрат, метотрексат, метоклопрамид, морфин, ондансетрон, парентерално хранене, винорелбин, други антрациклини.

Приготвените разтвори са алкални и е препоръчително да се избягва смесването с киселинни вещества или препарати.

Поради липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на затворения флакон:
2 години.

Флакон след първо отваряне:
Да се използва незабавно след отваряне.

Срок на годност след разреждане

При употреба: Химическата и физическа стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 25°C с 5% глюкоза или 0,9% натриев хлорид за инжекции или вода за инжекции, с концентрация на флуороурацил 0,98 mg/ml.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

pH на инжекционния разтвор на флуороурацил е 8,9 и лекарството има максимална стабилност в pH диапазона 8,6-9,4.



За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

Ако се образуват преципитати в резултат на съхранение при ниски температури, разтворете отново чрез загряване до 60°C при енергично разклащане. Преди употреба да се охлади до телесна температура.

Продуктът трябва да се изхвърли, ако разтворен изглежда кафяв или тъмножълт.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флуороурацил Акорд 50 mg/ml, 5 ml е напълнен в прозрачни стъклени флакони тип I от 5 ml с гумена запушалка.

Флуороурацил Акорд 50 mg/ml, 10 ml е напълнен в прозрачни стъклени флакони тип I от 10 ml с гумена запушалка.

Флуороурацил Акорд 50 mg/ml, 20 ml е напълнен в прозрачни стъклени флакони тип I от 20 ml с гумена запушалка.

Флуороурацил Акорд 50 mg/ml, 50 ml е напълнен в прозрачни стъклени флакони тип I от 50 ml с гумена запушалка.

Флуороурацил Акорд 50 mg/ml, 100 ml е напълнен в прозрачни стъклени флакони тип I от 100 ml с гумена запушалка.

Видове опаковки:

Опаковка от 1 x 5 ml флакон

Опаковка от 1 x 10 ml флакон

Опаковка от 1 x 20 ml флакон

Опаковка от 1 x 50 ml флакон

Опаковка от 1 x 100 ml флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Иструкции за работа с цитотоксични продукти

Флуороурацил трябва да се прилага само от или под надзора на квалифициран лекар с опит в използването на противоракови химиотерапевтични лекарства.

Флуороурацил Акорд трябва да се приготвя за приложение от професионалисти, обучени за безопасното използване на препарата. Подготовката трябва да се извършва само в асептична кабина или помещение, определено за приготвяне на разтвори на цитостатици.

В случай на разлив, операторите трябва да поставят ръкавици, маска за лице, предпазни очила и престилка за еднократна употреба, и да попият разлятото вещество с абсорбиращ материал, съхраняван на определено за целта място. След това, мястото на разлива трябва да се почисти, всички замърсени материали да се прехвърлят в сак или контейнер за цитотоксичен разлив и да се запечатат за изгаряне.

Замърсяване

В случай на контакт с кожата или очите, засегнатата област трябва да се измие обилно с вода или физиологичен разтвор. За лечение на преходното парене на кожата може да се използва хидрокортизон крем 1%. Трябва да се потърси медицинска помощ, ако са засегнати очите или ако препаратът бъде вдишан или погълнат.

Първа помощ

При контакт с очите: Изплакнете незабавно с вода и потърсете медицинска помощ.

При контакт с кожата: Измийте добре със сапун и вода и свалете замърсените дрехи.



Вдишване, поглъщане: Потърсете медицинска помощ.

Инструкции за приготвяне

а) Химиотерапевтичните средства трябва да се приготвят за приложение само от професионалисти, обучени за безопасното използване на препарата.

б) Манипулациите като разтваряне и прехвърляне в спринцовки трябва да се извършват само в определеното за целта място.

в) Персоналът, извършващ тези процедури, трябва да бъде предпазен по подходящ начин със специално работно облекло, два чифта ръкавици, едните от които латексови, а другите от PVC, (латексовите се носят под ръкавиците от PVC), което осигурява защита при различия в пропускливостта за различните антинеопластични средства, и предпазни очила. Винаги трябва да се използват луер-лок спринцовки и фитинги, както при подготовката на цитотоксични продукти, така и при тяхното приложение.

г) Бременните жени от персонала се съветват да не работят с химиотерапевтични продукти.

д) Преди да започнете работа, направете справка с местните указания.

Изхвърляне

Спринцовки, контейнери, абсорбиращи материали, разтвори и всякакви други замърсени материали трябва да се поставят в плътен пластмасов чувал или друг непромокаем контейнер, маркиран като цитотоксичен отпадък, и да бъдат унищожени чрез изгаряне при температура не по-ниска 700°C.

Химическо инактивиране може да се постигне с 5% натриев хипохлорит в продължение на 24 часа.

Инструкции за употреба

Разредители

Химическата и физическа стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 25°C с 5% глюкоза или 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид или вода за инжекции, с концентрация на флуороурацил 0,98 mg/ml.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Продуктът трябва да се изхвърли, ако се появи кафяво или тъмно жълто оцветяване в разтвора.

След употреба, остатъкът от разтворите трябва да се изхвърли: да не се долива в многодозови препарати.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20130261

**9. ДАТА АТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20.08.2013 г.

Дата на последно подновяване: 01.03.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2025 г.

